

Pivampicillin の眼科的応用に関する検討

三島 恵一郎・山下 壯之助・井上 隆史
小田 隆子・中村 晋作・高久 功

長崎大学医学部眼科学教室

Pivampicillin (Pivaloyloxymethyl D- α -Aminobenzylpenicillate hydrochloride) は Aminobenzyl penicillin (AB-PC) にアルキル基を加え ester 化したもので、この特長は水溶液中では酸性側に安定で、消化管よりの吸収がきわめてよく、経口投与した場合、血中濃度、各臓器への移行が高いことである。

したがって Pivampicillin の眼科的応用について検討するため、Pivampicillin の血中濃度および房水内濃度を測定し、さらに眼科感染症に対する臨床実験を行なった。

基礎実験

1. 家兎の血中および房水内濃度

白色家兎 (2.5kg) 2羽に Pivampicillin 125mg (50 mg/kg) を経口投与し、その後の血中および房水内濃度を薄層平板カップ法 (pH 7.2) により測定した。

検定菌は *Sarcina lutea* 209, 標準液は phosphate buffer (pH. 7.4) を用いて作成した。

結果：2羽の成績に差があったが、血中濃度の平均は経口投与後30分で 4.7 mcg/ml, 1時間 2.8mcg/ml, 2時間 1.4mcg/ml, 4時間 0.7mcg/ml を認めた。

房水内濃度の平均は、30分で 0.1mcg/ml 以下, 1時間 0.2mcg/ml, 2時間 0.5mcg/ml, 4時間 0.3 mcg/ml を認めた。しかし、2時間、4時間は二次房水であった (Table 1)。

2. 白内障患者の血中および房水内濃度

白内障患者に術前 Pivampicillin 125mg あるいは 250 mg を経口投与し、術中、房水および血液を採取して、それらの Pivampicillin 濃度をその日に測定した。

測定には 1 と同様、薄層平板カップ法を用いた。

Table 1 Concentration of pivampicillin in blood and aqueous humor of rabbit (50mg/kg p.o.)

	30min.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.
Serum	4.7	2.8	1.4	0.7
Aqueous humor	0.1	0.2	0.5	0.3

(Unit: mcg/ml)

結果：成績は Table 2 に示した。

血中濃度は 125mg 投与例において、1時間 1.7mcg/ml, 0.8mcg/ml, 2時間 1.5mcg/ml, 2.0mcg/ml, 3時間 1.1mcg/ml を認めた。一方、250mg 経口投与では、1時間 4.8mcg/ml, 1時間半で 3.5mcg/ml, 2時間 3.4mcg/ml と 125mg 投与例よりかなり高い濃度が認められた。

房水内濃度は 125mg 投与例では、1時間目の3例は 0.1mcg/ml 以下であったが、虹彩炎後の白内障の1例に 0.2mcg/ml が認められ、2時間目には緑内障術後の白内障の1例に 0.3mcg/ml, 虹彩炎後の白内障眼に 0.15 mcg/ml を認めたが、4時間目には 0.1mcg/ml 以下であった。

250mg 投与例の房水内濃度は、1時間および1時間半では 0.1mcg/ml 以下であったが、2時間、3時間にはそれぞれ 0.2mcg/ml の濃度が認められた。

臨床成績

眼科領域における各種感染症に Pivampicillin を投与し、その成績を Table 3 に示した。

まず外麦粒腫10例、内麦粒腫7例に Pivampicillin 750~1000mg を3日間経口投与し、その結果、疼痛、腫脹、発赤が3日以内にほとんど消退したもの(10例)を有効とし、速やかにこれら症状が消失したもの(1例)を著効、症状の改善がなく、あるいは悪化したもの(4例)を無効、副作用のため投薬中止し、効果判定出来なかったもの(2例)を不明とした。これらの有効率は73%であった。

麦粒腫の際、検出された菌は黄色ブ菌3例、白色ブ菌4例、同定を行なわなかったブ菌1例で菌検出率は57%であった。また、これら検出された菌で ABPC に耐性を有していたのは症例2の黄色ブ菌であるが、臨床効果は有効であったので、結膜囊より分離されたこの菌は起炎菌でなかったものと推定された。

角膜潰瘍の2例は菌の検出は出来なかったが、疼痛は速やかに消失し、充血の減少、上皮の再生が早かったので有効とした。

眼窩蜂窠織炎の1例は菌の検出は困難であったが、疼

Table 2 Concentration of pivampicillin in blood and aqueous humor of cataratous children

Case No. & Age (yrs)	Sex	Body weight (kg)	Hour of sample drawn after dosing	Single dose	Serum level (mcg/ml)	Concentration in aqueous humor (mcg/ml)
1 T. N. 85	m.	47.5	1	125mg	N. D.	0.1
2 T. A. 56	f.	51.5	1	125mg	1.7	0.1
3 N. Y. 58	m.	49.5	1	125mg	N. D.	0.2
4 M. K. 69	f.	38.0	1	125mg	0.8	0.11
5 N. Y. 58	m.	49.5	2	125mg	2.0	0.15
6 W. T. 80	f.	48.0	2	125mg	1.5	0.3
7 K. H. 65	f.	70.0	3	125mg	1.1	N. D.
8 S. M. 58	m.	58.0	4	250mg	N. D.	0.1
9 T. T. 71	m.	59.0	1	250mg	4.8	0.1
10 S. S. 75	m.	50.0	1.5	250mg	3.5	0.1
11 T. N. 85	m.	47.5	2	250mg	3.4	0.2
12 M. K. 69	f.	38.0	3	250mg	0.9	0.2

痛、発赤、腫張の消退が早く、眼球突出の縮小も著明であったので著効とした。

眼瞼蜂窠織炎2例のうち、1例は菌検出が出来なかったが、腫脹減じ、開瞼可能となり、その後、自然排膿して治癒したので有効とし、他の1例は5日前より眼瞼腫脹、疼痛が増悪していたが、Pivampicillin 投与後より症状改善しはじめ10日後には治癒したので有効とした。

眼内炎の2例のうち1例は、充血の減少、前房混濁の減少がみられたので有効とし、他の1例は症状不変で無効であった。

急性涙嚢炎の2例のうち1例は発赤、腫脹の減少が認められ有効とし、慢性涙嚢炎の1例は膿瘍の流出が減少したので有効とした。

以上より、全体の有効率を求めると、著効2例(7%)、有効17例(63%)、無効6例(22%)、不明2例(7%)で、この効果判定不明の症例を除くと、有効率は76%であった。

一方、副作用については、胃腸障害を訴えたものは27例中5例(18%)で、投薬を中止した例はもともと胃腸障害のあったもので、胃腸症状悪化したため中止したものである。なお、今回は臨床検査成績はえられなかった。

考 案

PC 剤は一般に眼内移行が悪いとされていたが、Ampicillin 剤は他の PC 剤より房水内移行がよいことが杉浦ら¹⁾、徳田ら²⁾、大石ら³⁾、ELLIS らにより示されてい

る。

Pivampicillin は消化管より吸収された時点では Ampicillin となり、Ampicillin の血中濃度が高ければ当然、眼内移行も良好であろうと推定される。

われわれは動物実験においては、家兎に Pivampicillin 50mg/kg 経口投与し、血中濃度は30分で 4.7mcg/ml を認め、房水内濃度は2時間目に 0.5mcg/ml で、比較的良好な眼内転移が認められた。

成人の場合は白内障患者の術前に Pivampicillin を経口投与し、血中および房水内濃度を検討したが、125mg 投与例では血中に最高 2.0mcg/ml を認め、250mg 投与例では血中に1時間目に最高4.8mcg/ml の濃度を認め、FALTZ らの報告と類似し、その報告によると、Ampicillin の同量の経口投与より2倍近い血中濃度がえられていることが認められている。

一方、房水内濃度は Pivampicillin 125mg 投与例では1時間では 0.1mcg/ml 以下のものが多かったが、虹彩炎後の白内障では 0.2mcg/ml 緑内障術後白内障に 0.3mcg/ml が得られ、徳間らが報告しているように二次房水には一次房水より高い濃度が認められることと関係あるように思われた。また、250mg 投与例では2時間、3時間目に 0.2mcg/ml の濃度が認められたが、ほかの PC 剤より眼内移行がよいことが推定された。

臨床応用では主に外眼感染症に対し投与したが、麦粒腫では73%の有効率を認め、さらに、眼窩蜂窠織炎や眼瞼の蜂窠織炎に十分な効果をあげることができた。

Table 3 Clinical results of pivampicillin treatment

Patient	Age (yrs.)	Sex	Diagnosis	Daily dose	Duration of medication	Organisms demonstrated	Clinical response	Side effect	Concomitant therapy
1 Y.T.	27	f.	External stye	1000 mg	1	neg.	Nnknown	G.I.disorder	
2 K.S.	62	f.	"	"	3	<i>Staph. aureus</i>	Good		
3 K.M.	48	f.	"	"	2	N.D.	Unknown	Nausea; thirst feeling	
4 K.M.	43	m.	"	"	3	N.D.	Good	Pyrosis	Pontal
5 H.Y.	45	f.	"	750 mg	2	<i>Staph. aureus</i>	Poor	G.I.disorder	
6 T.H.	8	f.	"	1000 mg	3	<i>Staph. aureus</i>	Excellent		
7 K.O.	45	m.	"	"	3	<i>Staph. epidermidis</i>	Good	G.I.disorder	
8 M.M.	76	m.	"	"	3	N.D.	Good		
9 M.M.	41	f.	"	"	3	<i>Staph. epidermidis</i>	Poor		
10 T.T.	36	m.	"	"	3	<i>Staph. aureus</i>	Good		
11 I.F.	53	m.	Internal stye	"	3	neg.	Poor		Chloromycetin eyedrop
12 H.O.	17	f.	"	"	3	neg.	Good		
13 K.F.	22	m.	"	"	2	neg.	Good		
14 H.K.	21	m.	"	"	3	<i>Staph. epidermidis</i>	Poor		
15 M.W.	19	m.	"	"	3	neg.	Good		
16 T.T.	24	f.	"	"	3	<i>Staph. epidermidis</i>	Good		
17 K.S.	30	m.	"	"	3	neg.	Good		
18 I.M.	48	f.	Corneal ulcer	"	4	neg.	Good		Colimycin eye lotion
19 K.S.	82	m.	"	"	4	neg.	Good		Colimycin eye lotion
20 Y.M.	36	f.	Obit phlegmone	"	7	neg.	Excellent		Tanderil
21 H.K.	35	m.	"	"	3	neg.	Good		
22 S.M.	75	f.	"	"	5	<i>Staph. epidermidis</i>	Good		
23 K.A.	13	m.	Endoph thalmitis	"	3	neg.	Good		
24 K.T.	78	f.	"	"	6	<i>Pseud. aeruginosa. Proteus</i>	Poor		
25 S.H.	82	f.	Acuta dacryocystitis	"	4	neg.	Poor		
26 R.S.	18	f.	"	"	3	neg.	Good		Dahbin
27 T.H.	27	f.	Chronic dacryocystitis	750 mg	3	neg.	Good		Chloromycetin eyedrop

しかし、副作用については5例に胃腸障害を認め、うち2例はもともと胃腸障害のあった症例ではあるが中止せざるをえなかった。従って、胃腸障害に対しては十分注意する必要があると思われた。

に最高 0.3mcg/ml を認め、250mg 投与例では2時間、3時間目に 0.2mcg/ml の濃度が認められた。

3. 臨床実験では76%の有効率であり、副作用は胃腸障害が5例(18%)に認められた。

結 論

Pivampicillin を眼感染症に応用するため、動物および臨床実験を行なった。

1. 家兎に 50mcg/kg 経口投与し、血中濃度は最高 4.7mcg/ml、房水内濃度は2時間目に最高 0.5mcg/mg を認めた。

2. 白内障患者に 125mg, 250mg を経口投与した際、125mg 投与では血中に 2.0mcg/ml, 250mg 投与では血中に 4.8mcg/ml を認めた。

房水内には 125mg 投与例では緑内障術後白内障の例

文 献

- 1) 杉浦清治, 他 : J. Antibiotics, 15 : 408, 1962
- 2) 徳田久弥, 他 : *ibid.* 16 : 73, 1963
- 3) 大石正夫, 他 : 眼臨 65 : 1097, 1971
- 4) VON DAEHNE, W. ; E. FREDERIKSEN, E. GUNDERSEN, F. LUND, P. MØRCH, H. J. PETERSEN, K. ROHOLT, L. TYBRING & W. O. GODTFREDSEN : Acyloxymethyl esters of ampicillin. J. Med. Chem. 13 : 607-612, 1970

STUDIES ON THE OPHTHALMOLOGIC APPLICATION OF PIVAMPICILLIN

KEIICHIRO MISHIMA, SONOSUKE YAMASHITA, TAKASHI INOUE,
TAKAKO ODA, SHINSAKU NAKAMURA and ISAO TAKAHISA

Department of Ophthalmology, Nagasaki University

Animal experiments and clinical trials were carried out on the application of pivampicillin in ophthalmic infection.

1. Oral administration of 50 mg/kg was made in rabbits. The maximum concentration in blood was 4.7 mcg/ml, and the maximum concentration in the anterior chamber fluid was 0.5 mcg/ml at 2nd hour.
2. When 125 and 250 mg were orally administered in patients with cataract, the concentration in blood of 2.0 and 4.8 mcg/ml was noted respectively. In cases with administration of 125 mg, the maximum level of 0.3 mcg/ml was noted in a case of cataract following operation for glaucoma. In cases with administration of 250 mg, a concentration of 0.2 mcg/ml was noted at 2nd and 3rd hour.
3. In clinical trial, a rate of positive effect of 76% was obtained. As to side effects, gastrointestinal disturbance was seen in 5 cases (18%).